



RÉPERTOIRE NUMÉRIQUE DÉTAILLÉ

Archives scientifiques de l'Unité 155, «Epidémiologie génétique»

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Service des Archives

Contact : archives.disc@inserm.fr

Mai 2014



RÉCAPITULATIF

Lieu de conservation : Archives nationales

Cote : 20150068

Communicabilité : Immédiate, sauf :
Articles 2,3, 5-11 (120 ans)
Articles 19-21 (50 ans)

Volume : 10 « dimabs » et 4 « cauchards »



SOMMAIRE

RÉCAPITULATIF	2
SOMMAIRE	2
INTRODUCTION	3
Identification du versement	3
Contexte.....	3
Contenu et structure	5
Conditions d'accès et utilisation.....	6
Sources complémentaires	6
Contrôle de la description	7
CORPS DU RÉPERTOIRE.....	8
Recherches.....	8
Étude de la population de l'Île de la Désirade	9
Publications et rapport.....	9
ENSEIGNEMENTS	10
ANNEXE.....	13
Exposé des motifs	13
Composition du groupe	14
Pourquoi avoir choisi St Barthélemy ?.....	15
Travaux entrepris entre 1977 et 1980 :	16
TABLE DES MATIÈRES	25



INTRODUCTION

Identification du versement

Référence

20150068/1-20150068/28

Intitulé

Archives scientifiques de l'Unité 155 « épidémiologie génétique ».

Dates

1758 ; 1964-2004.

Niveau de description

Fonds.

Importance matérielle

28 articles, 10 conteneurs d'archives type « dimabs », 4 cauchards, 4 ml.

Contexte

Nom du producteur

Unité 155

Unité d'épidémiologie génétique

Unité de génétique épidémiologique

Josué Feingold

Étienne Bois.

Historique du producteur

L'unité 155 a été créée en 1976. Elle est alors composée de quatre chercheurs et d'un secrétaire. Elle prend un essor rapide et, dès 1988, elle regroupe déjà plus de vingt-cinq personnes (14 chercheurs, 6 personnels administratifs et 5 étudiants). L'unité est d'abord implantée au château de Longchamp dans les locaux du Centre international de l'enfance (CIE) à Boulogne (92) en raison de la présence, dans ces lieux, d'un groupe de recherche sur le diagnostic prénatal des anomalies du développement et de celle d'un calculateur de

grande capacité. En 1996, en conséquence d'un manque de place, une partie de l'équipe s'installe à Jussieu (Paris VII). Le thème central de recherche est la génétique des maladies (diverses pathologies, génétique des populations, génétique moléculaire, et méthodologie), avec deux grandes voies d'approche : étude des malades et de leurs familles, étude des malades au sein de leurs environnements. En 1992, l'unité possède dix thématiques de recherches : modélisation et méthodologie en génétique humaine, génétique médicale et population, cancers familiaux, tumeurs embryonnaires, gènes de la réponse immune et des maladies infectieuses et immunitaires, génétique des maladies psychiatriques et neuropédiatriques, génétique évolutive, facteurs génétiques et/ou environnementaux dans les maladies rénales et le lupus érythémateux disséminé, pharmacogénétique et cancers, génétique de l'asthme. Tout au long de sa vie, l'unité a évolué autour de ces thèmes. C'est un laboratoire qui a eu des liens forts avec les équipes internationales. Au niveau pédagogique, les chercheurs de l'unité donnaient des cours d'enseignement de génétique, certains ont aussi participé activement à l'organisation et au déroulement de plusieurs diplômes d'études approfondies - DEA (Génétique humaine, Statistique et santé, Neurosciences,...).

Le directeur de l'Unité, de sa création en 1976 à sa fermeture en 2000, est Josué Feingold. Né le 3 octobre 1933 à Alexandrie (Egypte), Josué Feingold termine son internat des Hôpitaux de Paris en 1959. Il obtient un DEA de génétique quantitative et appliquée en 1963 puis son doctorat de médecine en 1966. À partir de cette date, il est chargé, maître puis directeur de recherche à l'Inserm au sein des unités 21 (sous la direction de Daniel Schwartz) et 12 (sous la direction de Jean Frézal). Durant sa carrière, ses recherches ont porté sur l'épidémiologie génétique et la relation entre génotype (composition des gènes d'un individu) et phénotype (caractéristiques observables) comme résultats de l'interaction du génome et du milieu où l'on vit. Il s'est plus particulièrement intéressé à la génétique des populations, aux maladies communes et aux maladies héréditaires. Josué Feingold a aussi été consultant à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et à la consultation de génétique en neurologie à l'Hôpital Saint Vincent de Paul. En matière d'enseignement il a donné des cours de génétique humaine dans plusieurs cursus de différentes universités parisiennes. Il a aussi fait partie du comité scientifique du DEA de génétique moléculaire des maladies du développement et de l'Oncogénèse et du DEA de Psychopathologie et membre organisateur du DEA de Génétique humaine. Enfin, Josué Feingold a été membre de plusieurs comités internationaux et conseils scientifiques d'associations de malades ou de parents de malades. À l'Inserm, il a été membre de la Commission scientifique spécialisée n°2 « génétique, immunologie et pathologie moléculaire » (1969-1974), membre du conseil scientifique (1975-1978) et membre du comité de direction scientifique (CODIS) (1982-1996).

Étienne Bois, chercheur au sein de l'unité 155 à partir de 1978, est né le 17 septembre 1930. Titulaire d'un certificat d'Études Spéciales de Pédiatrie, diplômé de puériculture et docteur en médecine, il entre à l'Inserm en 1967. La première partie de sa carrière est consacrée à des études épidémiologiques effectuées sur des populations amérindiennes sous la direction de Jacques Ruffié. De 1967 à 1970, il travaille sous la direction de Pierre Royer dans l'unité 30 où il étudie la génétique des néphropathies et où il effectue notamment des missions de nature épidémiologique autour des populations de la Guyane française à la demande de l'Inserm, du ministère de la Santé et du ministère d'Outre-mer. Pour la direction générale de l'Inserm, Etienne Bois a animé la mission DOM-

TOM dans lequel il a notamment été en charge de l'administration des comités d'orientations régionaux Inserm (CORI). Etienne Bois a été également président du service international d'appui au développement (SIAD-ONG), consultant médical bénévole à la CIMADE (ONG), membre de l'intercommission Inserm « recherches sur les pathologies infectieuses et parasitaires en France et dans le monde » et représentant de l'Inserm au comité technique de la fondation Nord-Sud.

Historique de la conservation

Le fonds a été transféré des archives de l'Inserm aux Archives nationales, site de Pierrefitte-sur-Seine.

Modalités d'entrée

Le fonds est composé de deux versements. Le premier a été effectué en juin 2007 par Josué Feingold. Le deuxième a été collecté en 2008 par Hélène Chambefort à Jussieu auprès de Michèle Aosaka, ancienne gestionnaire administrative de l'unité 155.

Contenu et structure

Présentation du contenu

La première partie des documents concerne deux projets de recherche menés principalement par Josué Feingold et Étienne Bois au sein de l'Unité 155. La première est une étude génétique de la population de l'Île de Saint Barthélemy (voir description précise de l'étude en annexe). Population très endogame ayant eu peu d'apport génétique extérieur depuis 1659, date de l'arrivée des premiers colons blancs (jusqu'à la date de l'étude, 1977). Le projet de recherche a consisté en l'évaluation des pathologies héréditaires, l'analyse et la définition biologique de la population, l'étude des pathologies acquises, puis l'étude plus précises des troubles de l'audition et des pathologies neurologique. Ce projet de recherche a été mené en partenariat avec le centre de recherche Caraïbes de l'université de Montréal et en collaboration avec de nombreux chercheurs et organisations membres d'un réseau collaboratif. La deuxième étude, dont le contexte nous est moins connu, est une enquête biologique approfondie des habitants de l'Île de La Désirade mis en parallèle avec une reconstitution généalogique. Une étude plus précise a été menée sur les lépreux.

La deuxième partie est composée de documents concernant un diplôme d'études approfondies, le DEA de Génétique Humaine. À l'origine, ce diplôme a été mis en place par Marc Lathrop et Jean-Marc Lalouel. Mais en 1985, c'est Josué et Nicole Feingold avec Marc Fellous, Jean Frézal et Jean Rosa, qui prennent en charge l'organisation de ce diplôme. Celui-ci, co habilité par les universités Paris V, VI, VII et XII et par l'école vétérinaire de Maison Alfort, a pour objectif l'enseignement de tous les aspects de la génétique humaine fondamentale et appliquée normale et pathologique. Les enseignements dispensés concernent de manière générale la biochimie de l'information génétique, la génétique somatique, la cytogénétique humaines, les méthodes de l'épidémiologie, la pathologie moléculaire, les maladies multifactorielles et les modèles animaux. En septembre 1994,

cette équipe participe également à la création de l'école doctorale : La logique du vivant. Celle-ci, construite sur l'idée que les questions soulevées par la recherche en biologie sont largement transversales, regroupe des DEA couvrant un champ disciplinaire varié.

Evaluation, tris et élimination, sort final

Les documents généraux concernant l'organisation matérielle des jurys de sélection des candidats (feuilles d'émargement, tableaux de passage) ont été éliminés.

Accroissement

D'autres versements sont susceptibles de compléter ce fonds.

Mode de classement

Deux grandes parties partagent ce fonds et correspondent aux deux versements qui le composent. Un premier ensemble regroupe les documents concernant deux études : « étude de la population de l'île de Saint Barthélemy (1977-1980) » et « étude de la population de l'Île de la Désirade (1974-1986) ». Le deuxième ensemble est composé des documents relatif à l'organisation et au déroulement du DEA de Génétique humaine.

Conditions d'accès et utilisation

Conditions d'accès

Délai de 120 ans pour les articles 20150068/2, 20150068/3, 20150068/5, 20150068/6, 20150068/7, 20150068/8, 20150068/9, 20150068/10 et 20150068/11.

Délai de 50 ans pour les articles 20150068/19, 20150068/20 et 20150068/21

Immédiat pour les autres articles.

Conditions de reproduction

Selon règlement en salle de lecture.

Langue

Les documents sont en langue française.

Caractéristiques matérielles

Pas de contraintes spécifiques.

Sources complémentaires

Lieu de conservation des originaux

Le versement est conservé aux Archives nationales, sur le site de Pierrefitte sur Seine.

Lieu de conservation des copies

Il n'existe pas de copie à notre connaissance.

Sources complémentaires

Rapports d'activités de l'Unité 155, cotes internes : 9203-238, 9419-73, 9815-07, 0508-33.

Fonds Philippe Lazar, cotes Archives nationales : 20130172/1 à 163. À partir de 1996, Philippe Lazar (ex-directeur général de l'Inserm) reprend une activité de recherche au sein de l'unité 155.

Contrôle de la description

Notes de l'archiviste

Cet instrument de recherche a été établi par Héroïse Wagner, contractuelle au service des archives de l'Inserm, complété et finalisé par Margot Georges, archiviste au service des archives de l'Inserm, sous la direction d'Hélène Chambefort.

Règles

Cet instrument de recherche est conforme à la norme ISAD(G) et aux recommandations des Archives de France en la matière.

Date

Cet instrument de recherche a été réalisé en mai 2014.



CORPS DU RÉPERTOIRE

Recherches

Étude de la population de l'île de Saint Barthélemy

- 20150068/1 Organisation de l'étude : exposés des motifs et des résultats (1977-1981), lettres à la population (1978-1980), formulaires médicaux types (s.d).
1977-1981
- 20150068/2 Correspondance.
Délai de communication de 120 ans (protection du secret médical).
1977-1994
- 20150068/3 Résultats de tests : tableaux, correspondance, formulaires, documents de travail, dossiers patients, fiches de résultats d'examens, protocoles, arbres généalogiques.
Concerne : vision des couleurs, eau, Rhésus, sang, gène B, maladie de Friedrich.
Délai de communication de 120 ans (protection du secret médical).
1972-1995
- 20150068/4 Bibliographie.
1965-1990
- 20150068/5 Étude de l'organisation de la population : répertoires, arbres généalogiques, légendes, listing.
Délai de communication de 120 ans (protection du secret médical).
1977-1978
- 20150068/6-9 Fiches de collecte d'informations.
- 20150068/6-7 Recensement.
- 20150068/6 1-930
Délai de communication de 120 ans (protection du secret médical).
Sans date

20150068/7 931-fin.

Délai de communication de 120 ans (protection du secret médical).

20150068/8 Généalogies.

Délai de communication de 120 ans (protection du secret médical).

Sans date

20150068/9 Audiogrammes.

Délai de communication de 120 ans (protection du secret médical).

Sans date

Étude de la population de l'Île de la Désirade

20150068/10 Général. - Histoire et géographie de l'île (1728-1982) : photocopies de documents d'archives, documents de travail, recensement général, listes électorales, documentation, photocopies d'arbres généalogiques. Recherches : extraits de cahiers de recherches (sd), listing de prélèvement de sang (1984), listing de prélèvement HLA (1984-1985). Publications : Marie-Sophie Baule - Étude du système HLA dans la population de l'île de la Désirade (1986), Jean Benoist - L'archipel inachevé. Culture et société aux Antilles françaises (1972).

Délai de communication de 120 ans (protection du secret médical).

1728-1986

20150068/11 Étude sur les lépreux : documents de travail, arbres généalogiques, fiches famille, tableau de prélèvement HLA, listes de témoins, données brutes, correspondance.

Délai de communication de 120 ans (protection du secret médical).

1983-1986

Publications et rapport

20150068/12 Texte d'une conférence (s.d.), J. Badet - rapport de fin d'étude concernant la population St Barth. Activités 3- α -D-galactosyltransferases séniques (1979), Marc Lallemand - Étude préliminaire des troubles auditifs observés dans l'Île de Saint Barthélemy (s.d.), coupures de presses et tirés à parts (1964-1988), François Cnudde - Évaluation à court terme de la polychimiothérapie de la Lèpre à Mayotte (1985), Véronique Goulet - Étude de la susceptibilité génétique à la Lèpre, Analyse de la ségrégation dans des familles de l'île de la Désirade (1982), Véronique Goulet - Application d'un modèle d'analyse de ségrégation à une maladie infectieuse : la Lèpre (1981), François Lecoer

- Réactions cutanées à différentes sentines mycobactériennes dans la Lèpre (1982), Albert Chouraqui - Étude du système érythrocytaire ABO dans la population de l'île de St Barthélemy (1979), Frédéric Fumeron - Étude du système HLA dans un isolat : Saint Barthélemy (1979), Alain Goldcher - La génétique dans le déficit sélectif en IGA à propos d'un cas familial (1978), Dorianne Bac-Torres - Traditions et changements dans l'île de Saint Barthélemy (1975), Groupe de recherches de génétique épidémiologique - Structure génétique et pathologie héréditaire de l'isolat de Saint Barthélemy (1978).

1964-1988

Enseignements

Diplôme d'étude approfondie de Génétique humaine

Gestion administrative et scientifique

- | | | |
|-------------|---|-----------|
| 20150068/13 | Demandes d'habilitation : arrêté d'habilitation des DEA 1995-1996, dossier de demande d'habilitation, dossier de demande de renouvellement, documentation, correspondance, papier à entête, documents de travail, brochures et transparents de présentation. | 1993-2000 |
| 20140068/14 | Gestion comptable : correspondance, dossiers de candidature vierge, plannings de travail, journaux comptables, bons de commandes, bordereaux de transmission, liste d'élèves, budgets. | 1994-2000 |
| 20140068/15 | Gestion administrative : résultats, correspondance, attestations de réussites, documents de présentation du DEA, documents de travail, programmes de séminaires et de colloques, listes d'étudiants, dossier pédagogique, planning d'enseignements, organigramme des enseignants, listes de candidats, données pour les enquêtes ministérielles.
Classés par années scolaire jusqu'en 1999-2000. | 1992-2002 |
| 20140068/16 | Création d'enseignements : correspondance, programme, projets de cours, demandes d'habilitation. | 1995-1999 |
| 20140068/17 | Laboratoires d'accueil : fiches de présentation, correspondance, liste des étudiants, liste des laboratoires, bilans. | |

1997-2000

20140068/18 Séminaires : listes des séminaires, programmes, correspondance, listes de participants.

1997-2000

Gestion des étudiants

20140068/19-20 Dossiers des étudiants : feuilles d'information, dossiers de candidatures, correspondance.

1995-2004

20140068/19 1995-1999.

20140068/20 1999-2004.

20140068/21 Dossiers de suivi des allocations : fiches d'information, dossiers de demande, correspondance, contrats d'allocataires de recherche.

1997-2002

20140068/22 Sélection : correspondance, listes de candidats, liste des admis, relevés de notes, documents de travail, convocation des jurys, arrêtés de composition des jurys, projets de recherche des étudiants (1999).

1995-2000

20140068/23 Correspondance.

1991-2000

20140068/24 Suivi : listes, relevés de notes, correspondance, fiche de présentation des élèves, attestations de réussites.

1998-2003

20140068/25 Monitorat : correspondance, dossiers de candidature, calendrier, composition des commissions de recrutement.

1996-1999

Enquête ministérielle annuelle

20140068/26 Enquête ministérielle annuelle : correspondance, enquêtes renseignées.

1992-2000

École doctorale La logique du vivant

- 20140068/27 Gestion générale. - Création : documents de travail, dossier de demande d'accréditation, dossier de demande d'habilitation, correspondance, documentation, comptes rendus de réunions. Journées Boris Ephrussi, organisation : actes, propositions de communication, correspondance, liste des participants.
- 1996-1999
- 20140068/28 Soutenances de thèse et d'habilitation à diriger des recherches : rapports de soutenances, rapports de thèse, correspondance, avis du jury, tirés à part.
- 2001-2004



ANNEXE

Nota bene : ne disposant pas, lors de la rédaction de cette note en mars/avril 2007, de bilan global concernant cette étude nous avons synthétisé ici plusieurs comptes rendus - l'essentiel des informations provenant d'un bilan transitoire de l'étude datant de décembre 1978.

Ce document a néanmoins l'avantage de constituer, de par son caractère synthétique, une présentation du travail effectué.

La thèse de médecine de M. Albert Chouraqui, sous la direction du Professeur Pierre Royer, Étude du système érythrocytaire ABO dans la population de l'Île de Saint Barthélemy est directement issue de cette étude menée par l'Inserm (Académie de Paris, Université de Paris VI, faculté de médecine Broussais Hotel-Dieu, année 1979)

Une des orientations majeures de l'unité 155 Inserm est l'approche de la pathologie héréditaire à l'échelle des populations.

Exposé des motifs

En l'occurrence, il s'agit ici de l'étude génétique de la population isolée de St Barthélemy (Antilles Françaises)

On constate une continuité de la population blanche de 1659, date de l'arrivée des premiers colons blancs (moins d'une centaine) jusqu'à une date récente (permanence des principaux patronymes, très forte endogamie). En fait, la première colonisation remonte à 1648, mais l'ensemble de ces colons fut massacré par les indiens Caraïbes.

- Définition biologique de la population : données généalogiques et démographiques, structure génétique (fréquences géniques, coefficient de consanguinité)
- Étude des maladies héréditaires et des malformations congénitales : nombres important de polymorphismes génétiques et de caractères pathologiques héréditaires engendrant surdité, tendances hémorragiques, daltonisme, albinisme, malformations dentaires, retard mental
- Installation d'une consultation de génétique
- Population blanche : troubles de l'audition très récurrents (=>audiométries)
- Population noire (300 personnes) : anomalies héréditaires de la nature de l'hémoglobine (drépanocytose), anomalies non pathologiques pour les personnes

seulement porteuses mais redoutables pour les descendants dont les parents sont tous deux porteurs.

Composition du groupe

- Inserm U155 : Docteurs Josué Feingold et Étienne Bois
- Centre de recherche Caraïbes, Département d'Anthropologie, Université de Montréal : étude sociodémographique et anthropologie médicale : Pr Jean Benoist, F. Mayer
- **Mise en place d'un large réseau collaboratif, depuis août 1977**, à la mesure de l'originalité, de la diversité et de l'étendue des travaux entrepris. Collaboration d'une dizaine d'équipes de recherche et laboratoires à Paris, en province et dans les DOM :
 - Institut Pasteur de la Guadeloupe : Dr Y. Le Corroller, directeur et J. Millan, son collaborateur
 - Institut Pasteur de la Guyane : Dr Y. Robin
 - Laboratoire de l'Antigène Australia, Centre National de Transfusion Sanguine, Paris, Dr. A.M. Courouce et Dr A. Muller au CNTS d'Orsay
 - Unité de recherche sur les groupes sanguins et l'Immunohématologie Inserm U 76, Pr. C. Salmon et J. Seger
 - Unité de recherche sur la génétique des protéines humaines, Inserm U 78 et centre de transfusion sanguine et de génétique humaine (Pr. C. Ropartz, S. Lanset, L. Rivat, JP Martin)
 - Laboratoire d'Immunologie, Dr Fribourg-Blanc
 - Laboratoire d'Hématologie, Faculté de médecine Necker-Enfants malades : Professeur F. Josso
 - Institut Prophylactique, Centre d'Audiologie, Dr Moatti
 - Unité de recherche sur les anémies, Inserm U 91 : Pr. J. Rosa et F Braconnier, CHU Henri Mondor, Créteil
 - Service et Laboratoire de Pathologie Tropicale, CHU Pitié-Salpêtrière : Pr M Gentilini, P Druilhe, G Niel
 - Unité de recherche d'Immunologie de la Transplantation Humaine, Inserm U 93 : Pr J Dausset, Pr. J. Hors, F. Fumeron.
 - Dr Stéphane Lédée, représentant la population de St Barthélemy
 - Marc Lallemand → réalisation des audiogrammes
 - Sophie Le Cœur
 - Dr Veil, médecin à l'hôpital de Gustavia à St Barth
 - Dr Chouraqui, médecin à l'hôpital de Gustavia à St Barth
 - Dr Bonaiti
 - Dr Fumeron

- C. Querrard, maire de St Barth et directeur de l'hôpital

Pourquoi avoir choisi St Barthélemy ?

L'île de Saint Barthélemy est située au nord de l'arc des petites Antilles, à 250 Kms de la Guadeloupe dont elle dépend administrativement.

Cette île de 26 km² abrite l'un des groupes humains les plus hautement endogames qui se puisse rencontrer.

Ses habitants blancs actuels-2380- sont les descendants d'un groupe initial restreint à quelques dizaines d'individus venus, de Vendée, de Normandie, du Poitou et de Saintonge coloniser l'île en 1659. Depuis plus de trois siècles, et malgré son histoire mouvementée, ce groupe évolue dans un isolement total, n'ayant reçu pratiquement aucun flux génique des îles environnantes ou de la France, ni même de la Suède qui occupa l'île pendant près de 100 ans (1784/1876).

De plus, par le jeu de barrières incomplètement élucidées- facteurs géographiques, culturels, linguistiques, sociologiques- ce groupe s'est subdivisé en deux sous- isolats bien différenciés entre lesquels les échanges sont fort restreints. Ces deux sous populations (les paroisses « sous le vent » et « au vent »), qui représentent chacune à peu près la moitié de l'ensemble, n'échangeaient jusqu'en 1914 qu'à peine 3% des conjoints, 97 % des mariages se faisant au sein de la même paroisse. Ces proportions s'établissent, en 1977/1980 c'est à dire au moment de l'enquête à 10% et 90%, témoignant d'une certaine ouverture.

Les conditions de peuplement, les origines des principales familles contemporaines, la continuité génétique de cet isolat exceptionnel est attestée par les documents historiques et les données d'État civil, étudiées depuis 20 ans par J. Benoist (Université de Montréal) qui a établi un corpus généalogique exhaustif remontant actuellement au début du XVIIIe. La totalité de la population est regroupée en 11 patronymes, et 54 % de cette population est regroupée sous 4 patronymes.

Ainsi, St Bart semble réaliser les conditions les plus favorables à l'étude d'un isolat et à la mise en relief des mécanismes évolutifs depuis sa constitution relativement récente, permettant de préciser :

- l'influence du milieu, que révèle le transfert d'un groupe de blancs qui s'est implanté et adapté,
- l'effet conjugué et isolé, sur certains caractères héréditaires normaux ou pathologiques des divers facteurs contribuant à l'origine, la persistance, la perte ou l'extension de la variabilité génétique : dérive génétique, effet fondateur, endogamie, mutations...

La décision de mise en place du programme de recherche a été prise en mai 1977.

Cette étude comporte plusieurs volets complémentaires.

- Analyse de la structure génétique de la population : données généalogiques et démographiques, structure génétique. Il s'agit d'entreprendre l'étude de la microévolution d'une petite population, comparée à la population d'origine, sous l'effet des paramètres cités plus haut.
- Nombre important de polymorphismes génétiques : sont recensés, à des fréquences diverses et souvent élevées : surdité, tendances hémorragiques, daltonisme, albinisme, malformations dentaires
- Étude des maladies héréditaires et des malformations congénitales : diagnostic, recensement, incidence, déterminisme génétique, rôle de la consanguinité.
- Étude de la pathologie acquise, en particulier infectieuse, qui est un des facteurs de la sélection naturelle.

Travaux entrepris entre 1977 et 1980 :

I/ Évaluation de la pathologie héréditaire :

Ce travail comprend la description clinique, le recensement des cas et l'estimation de la fréquence dans la population, l'étude familiale, le déterminisme en cause, les possibilités thérapeutiques et préventives.

Dès qu'un cas est dépisté sont étudiées les familles complètes des sujets atteints.

a) L'étude est principalement centrée sur les troubles de l'audition

Le travail de détection et le diagnostic nosologique des hypoacusies nécessitent le recensement de tous les cas par un examen audio métrique systématique effectué au moyen de l'audiomètre Philips AS 66 (audiométrie tonale, conduction aérienne et osseuse) → audiogramme

Objectifs :

- estimer la fréquence de ces troubles dans la population (30 à 40 %),
- étudier le type et la gravité des hypoacusies détectées,
- en rechercher l'étiologie ou les étiologies éventuelles et présenter les données recueillies et les résultats de leur exploitation aux autorités sanitaires et au corps médical, qui devront en tirer les conclusions sur le plan palliatif et éventuellement préventif notamment concernant d'éventuels facteurs environnementaux susceptibles de déclencher ou d'aggraver des états d'hypoacousie [eau de consommation, alimentation (poissons toxiques), médicaments]
- **Audiologie, au 1^{er} mars 1980** : un total de 1233 personnes examinées (réparties en 679 « Sous le vent » et 554 « Au vent »), soit 54% de la population « St-Barths » (estimée à 2300 personnes) c'est à dire hors métropolitains et noirs. L'analyse génétique, entreprise par le Docteur Bonaiti, appuyée par la recherche généalogique remontant au début du XIX ème siècle, se révèle extrêmement difficile. Elle nécessite la poursuite des examens audio-métriques chez au moins 400 personnes supplémentaires → octobre 1980.

b) Acuité visuelle et vision des couleurs

Évaluation et détection des anomalies par le Stycar Vision Test (Sheridan- Inserm), les planches d'ISHIHARA et le panel 15 D de FARNSWORTH (→ albinisme).

c) Dépistage et recensement

Des personnes atteintes de syndromes neurologiques, d'hémorragies d'origines indéterminées, de maladies métaboliques, de malformations congénitales, notamment dentaires.

d) on relève également de fréquents problèmes de tension artérielle.

III/ Analyse et définition biologique de la population

L'approche de la part de déterminisme génétique dans certains états pathologiques ne peut être envisagée sans le support de base que constitue la connaissance approfondie, passée et présente, de la population à l'étude.

Examens biologiques, au 1^{er} mars 1980 : 1702 prises de sang été effectuées ce qui représente 74% de cette population. Reste 598 personnes difficiles à prélever, dont 174 enfants de moins de 5 ans → volet achevé.

L'évolution de ce groupe humain depuis sa fondation, sa comparaison avec la population d'origine, sa micro différenciation en sous- groupes socioculturels et biologiques, sont analysés par :

a) La reconstitution de l'histoire génétique de l'île

Conditionnée par :

- l'établissement des généalogies, permettant de situer les individus,
- l'étude de la dynamique interne et externe de l'isolat, l'analyse de la sociologie des barrières ayant induit l'isolement de l'île et son cloisonnement en sous isolats, la recherche de l'impact éventuel de la pathologie héréditaire sur ces barrières (choix du conjoint)
- la démographie historique rendant compte des événements sociologiquement et biologiquement significatifs : natalité, mortalité, fécondité différentielle...

Ce volet de la recherche est indispensable car les données sociodémographiques représentent le pivot de l'interprétation des faits biologiques spécifiques d'un tel isolat. Cette investigation relève principalement de la compétence et des attributions de l'équipe du département d'Anthropologie de l'Université de Montréal, définies dans une déclaration d'intention répartissant les tâches respectives des deux laboratoires pour des projets très liés sur le plan scientifique mais indépendant sur le plan administratif.

Cependant cet aspect de la recherche bénéficie également de l'appui de généalogistes amateurs, d'une masse de documents d'archives et des données recueillies au cours des différentes phases des travaux de l'unité 155.

1980 a été marquée par le début de l'exploitation des données.

b) La structure génétique de la population

Établie par l'étude d'une soixantaine de marqueurs génétiques sanguins dans les systèmes suivants (groupes érythrocytaires, groupes sériques, groupes tissulaires, protéines sériques, enzymes érythrocytaires, système Pi, étude électro phorétique de l'hémoglobine) :

- ABO, Rh, Diego, MNSs, P, Kell, Duffy, Lewis, Xg, Ii, Kidd.
- Gm, Km
- HLA
- Pi (M1, M2, M3, S, V, Z)
- Hémoglobines
- Albumine, C3, Transferrines, Gc
- Estérase D, Phosphoglucomutase 1 et 2, Adénylate kinase 1, Phosphatase acide 1, Adénosine Déaminase, Glutamate Pyruvate, Transaminase soluble, Déhydrogénase lactique A et B, Déhydrogénase malique, Peptidases A et B, 6- Phosphogluconate Déhydrogénase, Phosphohéxose Isomérase, Superoxyde Dismutase.

L'étude du système HLA a fait l'objet d'une publication dans la revue *Tissue Antigens* en 1980.

III/ Étude de la pathologie acquise

Elle permet de vérifier si les liaisons entre certains marqueurs et les maladies se retrouvent sous un climat totalement différent.

La pleine compréhension des problèmes génétiques posés par une population impose une bonne connaissance de son statut immunologique au regard de la pathologie acquise, notamment infectieuse, qui représente un des facteurs de sélection naturelle.

- Hémostypologie : Marqueurs génétiques : groupes érythrocytaires, sériques et tissulaire, protéines sériques et enzymes érythrocytaires (30 déterminations), système Pi.
- Étude électro phorétique de l'hémoglobine.
- G-6-PD
- Étude de l'antigène Australia HBs (hépatite virale) et sous-types des anticorps anti-HBs et anti- HAV.
- Établissement du profil protéique : Immunoglobulines M, A, G, alpha-, (haptoglobine, 1 glycoprotéine, B-lipoprotéine, albumine, pré albumine, IgM, IgG, IgA)

- Le bilan immunologique (étude en immunofluorescence) de : rubéole, rougeole, toxoplasmose, syphilis, paludisme, amibiase, bilharziose.
- Étude des taux sériques (Gm et Inv) de cholestérol

La réalisation des différentes phases de l'étude a bénéficié de conditions particulièrement satisfaisantes :

1. Les examens audio métriques ont eu lieu dans un local isolé où a été construite une cabine insonorisée. Les prélèvements sanguins ont été effectués soit à l'hôpital de Gustavia où était convoquée la population, soit au domicile des habitants. Grâce à une filière d'affiliation efficace, les échantillons parviennent à Paris dans un délai relativement réduit, aucun prélèvement ne datant de plus de 48 heures.

2. La mise au point de relations directes avec la population, grâce à des lettres régulières diffusées sur toute l'île, permettait de la tenir informée de l'état d'avancement des travaux et de lui faire prendre conscience de leur intérêt pour la communauté dans son ensemble. De plus, chaque personne prélevée recevait sa carte de groupe sanguin ABO et Rhésus, et les résultats des examens sont adressés individuellement, accompagnés des commentaires nécessaires. Ainsi, l'intérêt et la participation de la population, éléments essentiels dans le déroulement de l'étude, étaient pleinement assurés. Enfin, par radio, télévision, circulaires, les dates des campagnes successives étaient annoncées à l'avance.

Un bilan permet d'aborder les points suivants :

1. Enregistrement, généalogies

D'abord les personnes sont recensées, identifiées, et enregistrées sur fiche individuelle comprenant leur état-civil, leurs ascendants, descendants et collatéraux.

La reconstitution des généalogies, rendue délicate en raison du petit nombre de patronymes est assurée en liaison avec l'équipe de Montréal qui dispose sur ordinateur de plus de 10 000 fiches concernant l'individu, ses parents, son conjoint. Chaque personne ainsi recensée est alors placée sur les tableaux d'ascendance (deux arbres généalogiques principaux). Leur mise à jour s'effectuait à l'issue de chacune des missions.

2. Troubles de l'audition

Les cas de surdité représentent l'élément majeur de la pathologie de l'île.

Tous les enfants scolarisés, soit 622 enfants, ont subi un audiogramme.

L'affection atteint 40% des sujets testés, est une surdité de perception touchant en premier les sons aigus. Le problème de son mode de transmission s'éclaire grâce à l'analyse de ségrégation, grâce à une bonne reconstitution généalogique.

En fonction des données recueillies auprès de certaines personnes atteintes, la question de savoir si des facteurs environnementaux ne jouent pas un certain rôle dans le déclenchement ou l'aggravation d'hypoacusies, en atteignant une cochlée rendue particulièrement fragile sous l'effet d'un déterminisme héréditaire. C'est ainsi que certains cas ont manifestement débuté, de façon brutale, après administration de médicaments divers, dont une partie seulement sont connus pour leur ototoxicité.

La recherche a donc été entreprise dans trois directions :

- les médicaments, en liaison avec médecins et pharmaciens de l'île, auxquels un dossier complet a été remis,
- l'alimentation et notamment l'étude des poissons toxiques vénéneux ou venimeux,
- l'eau de consommation : 20 points d'eau, citernes ou puits, ont été prélevés. Les échantillons ont été étudiés, sur le plan physico-chimique, au Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris. Malgré un très net excès en fer, manganèse et aluminium relevé à certains points d'eau, aucun élément potentiellement ototoxique n'a été identifié.

3. Évaluation de la pathologie héréditaire

Outre la surdité sur laquelle est principalement centrée cette étude, les domaines suivants ont été abordés :

- Les troubles de la vision des couleurs. Aucune anomalie n'a été détectée.
- Les syndromes neurologiques. Quatre cas de dégénérescence spinocérébelleuses ont été recensés. Il s'agit d'un syndrome d'évolution très progressive (l'un des sujets était âgé de 45 ans) dont la symptomatologie n'entre dans aucun cadre connu. Trois de ces cas appartiennent à la même famille. Une enquête familiale a été menée.
- Les malformations dentaires, signalées par les chirurgiens-dentistes. Un questionnaire approprié a été élaboré pour cette enquête.

4. Examens sanguins

Les prélèvements de sang sont effectués sur deux tubes Venoject EDTA de 10ml, stockés à +4° et expédiés en glacière. L'étude du système HLA nécessite un matériel particulier de prélèvement et des quantités plus importantes de sang (38 déterminations).

a) Hémoglobines. Sur la totalité des échantillons, on note

- 12 hétérozygotes A/S (dont 10 personnes issues de la population noire sur 81 prélevées),
- 1 hétérozygote pour l'hémoglobine A², anomalie fréquemment rencontrée dans la population noire antillaise,

- 3 B- thalassémies probables dans la population blanche
 - b) Systèmes érythrocytaires ABO et Rh. On observe la diminution très sensible du gène B dans une des deux sous populations de l'île et sa quasi-disparition dans l'autre.
 - c) Système Pi. D'après les 362 premiers sérums, on trouve les fréquences alléliques suivantes : $M_1= 0.78$, $M_2= 0.12$, $M_3= 0.06$, $S= 0.03$, $V=0.002$. Pi Z étant totalement absent.
 - d) Immunoglobulines A. L'établissement du profil protéique a mis en évidence l'absence totale chez 12 personnes et un déficit important chez 31 individus en IgA. Tous sont en bonne santé apparente. Une analyse de la salive a été entreprise chez une dizaine de personnes et une étude génétique est en cours.
 - e) Antigène Australia. La présence d'antigène HBs a été notée chez seulement six personnes, la présence d'anticorps anti HBs étant observée chez 21 individus. Tous les sujets prélevés sauf trois présentent des anticorps anti HAV.
 - f) HLA. L'étude a porté sur 140 prélèvements, dans un double but : d'une part vérifier si les liaisons entre certains marqueurs HLA et les maladies se retrouvent sous un climat totalement différent, d'autre part contribuer à l'analyse de la structure génétique de la population. L'exploitation est en cours.
 - g) Parasitologie. L'étude du paludisme, de l'amibiase et de la bilharziose, effectuée sur 1000 prélèvements, a montré que la population de St Barthélemy est totalement indemne de ces affections.
 - h) Rubéole. Si la situation immunologique apparaît satisfaisante en ce qui concerne la rougeole, il n'en va pas de même pour la rubéole. L'étude est effectuée par la réaction d'inhibition de l'hémagglutination (hématies du poussin, antigène Pasteur), les titres à 10 ou 20 étant considérés comme négatifs. Les résultats montrent que l'indice global d'immunité est relativement bas : 34%, la tranche d'âge 11-20 ans se trouvant particulièrement mal protégée puisque 28% seulement des sujets présentent des titres positifs.

VI/ Le système ABO

Les études sociologiques, linguistiques et anthropométriques ont donc montré que la population de St Barthélemy est subdivisée en deux sous-groupes distincts entre lesquels les échanges matrimoniaux sont restés, jusqu'à ces toutes dernières années, exceptionnels.

L'étude du système ABO a porté sur 1265 individus dont l'analyse généalogique a montré que les parents et les grands parents sont d'origine strictement européenne.

1/ Le calcul des fréquences géniques montre, pour l'ensemble de la population de l'île, des différences notables par rapport à la population d'origine française, les

fréquences q et r des allèles B et O se situant en dehors des limites extrêmes observées dans la population métropolitaine.

La fréquence du gène O est très augmentée ($r = 0.7617$), celle du gène est considérablement diminuée ($q = 0.0099$), le gène A étant légèrement diminué de fréquence ($p = 0.2254$).

La réduction du groupe B pour l'ensemble de l'île peut relever des caractéristiques démographiques de cette population (isolement, endogamie, dimensions de la population), entraînant de grandes fluctuations dues à la dérive génétique.

On peut cependant s'interroger sur la signification de la diminution du groupe B, observée dans les populations ayant vécu dans l'isolement. Un effet sélectif a été en effet suggéré par certains auteurs.

2/ L'étude comparative des deux sous populations de l'île montre que la diminution de l'allèle B ne s'est pas effectuée au même rythme dans les deux groupes, la fréquence du gène s'établissant à 0.0241 dans la partie « Au vent » (25 individus sur 524) alors qu'aucun individu ne présente le gène B dans la partie « Sous le vent ». Parmi les 25 sujets du premier groupe, la majorité sont apparentés, ce qui peut illustrer un phénomène de dérive expliquant les différences observées. Cependant, l'allèle B peut aussi bien avoir été introduit par un individu non originaire de la population européenne de St -Barthélemy, individu dont l'analyse généalogique retrouve la trace au milieu du XIXe siècle.

3/ Le calcul des distances génétiques entre les différents villages montre un certain degré de micro différenciation à l'intérieur de chacune des deux sous populations. L'étude du locus ABO a ainsi permis de retrouver la plupart des subdivisions suggérées par les échanges matrimoniaux entre villages.

VI/ Applications en Santé Publique

Les recherches effectuées à Saint-Barthélemy comportent un certain nombre de retombées pratiques dans le domaine de la Santé Publique :

1. L'étude des maladies héréditaires, de leurs types et de leurs modes de transmission ne peut qu'accentuer une prise de conscience, déjà sensible, des problèmes liés à l'hérédité. Il doit logiquement en découler une demande de conseil génétique, dont il conviendra d'organiser la consultation.
2. La surdité représente sur l'île un véritable fléau. La définition exacte de son type et de son déterminisme doit déboucher sur l'évaluation des possibilités palliatives (audioprothèse), leur réalisation en fonction des problèmes techniques et financiers qu'elles impliquent, les mesures à prendre pour tenter de réduire la fréquence de l'affection (conseil génétique, action sur les facteurs éventuels d'environnement).
3. Le dépistage systématique des h emoglobinoopathies revêt une importance particulière s'agissant de la population noire. En fonction de leur fréquence, les mesures appropriées sont à mettre en place.

4. Le bilan établi permet d'apprécier le degré d'immunité global et individuel vis-à-vis de certains agents pathogènes. On sait que, en l'absence d'immunité, des maladies comme la rougeole ou la rubéole peuvent prendre une allure épidémique dans les isolats et entraîner de graves conséquences. A cet égard, le statut immunologique de Saint Barthélemy vis-à-vis de la rubéole pose dès lors un problème préoccupant : 72% des sujets âgés de 11 à 20 ans doivent, compte tenu des risques tératogènes pour les sujets non immunisés de sexe féminin en cas d'épidémie, faire envisager une campagne intensive de vaccination auprès de cette population à risque.
5. Il s'agit d'aborder la question obscure de l'existence de cas d'hémorragies d'origine indéterminée : on s'attachera à déterminer la réalité et l'ampleur du problème, à en organiser l'étude hématologique (facteurs de coagulation, plaquettes) et à entreprendre l'analyse familiale.

L'opportunité d'une étude exhaustive de la population de St Barthélemy, de réalisation habituellement difficile sinon impossible, comporte un avantage évident, tant dans le domaine de la recherche que sur le plan de la santé publique, par rapport à toute enquête limitée à un échantillonnage toujours délicat à définir et souvent entaché de multiples biais.

Or les conditions d'un travail approfondi semblent réunies dans cet isolat :

- une demande formulée de la population,
- une aide efficace des autorités locales,
- une collaboration soutenue de la part de laboratoires de haute valeur.

Dans la continuité, de cette étude un projet de suivi des individus diagnostiqués en 1977/1980 a vu le jour en 1995. Ce projet comprenait deux volets essentiels :

1/ Poursuite des travaux relatifs aux troubles de l'audition

Étude audiométrique portant sur :

- les personnes âgées, à l'époque 1977/80, de 8 à 10 ans, chez lesquelles un diagnostic précis était rendu difficile en raison de leur jeune âge (ainsi que chez les personnes âgées, où le phénomène physiologique de la presbycusie interfère avec la pathologie de l'oreille interne).
- Les personnes ayant présenté à cette époque un audiogramme légèrement perturbé, dans le but de connaître l'évolution de l'hypoacusie constatée.
- Les descendants de couples « mixtes », c'est à dire d'un parent St Bart et d'un parent non St Bart.
- Éventuellement, en fonction des possibilités techniques locales et des moyens à mettre en œuvre dans les laboratoires spécialisés (Inserm et Institut Pasteur), l'étude en biologie moléculaire d'un certain nombre de familles présentant sur plusieurs générations des sujets hypoacusiques ou atteints de surdité avérée.

2/ Étude des pathologies neurologiques et autres

Profitant de la présence à l'Inserm en Guadeloupe, au titre de son année sabbatique, du professeur B. LEMIEUX, neurologue canadien et à l'Inserm également, du Docteur Alexis

ELBAZ, neurogénétiicien à l'hôpital de la Salpêtrière, des recherches auprès des cas signalés- à Paris et à St Barthélemy- de syndromes neurologiques mal connus et vraisemblablement d'origine génétique auraient été entreprises.

Voici les trois volets de cette étude :

- un examen neurologique spécialisé des personnes atteintes
- une enquête familiale approfondie
- des examens biologiques sophistiqués



TABLE DES MATIÈRES

RÉCAPITULATIF	2
SOMMAIRE	2
TABLE DES SIGLES	3
INTRODUCTION	3
Identification du versement	3
Référence	3
Intitulé	3
Dates	3
Niveau de description	3
Importance matérielle	3
Contexte	3
Nom du producteur	3
Historique du producteur	3
Historique de la conservation	5
Modalités d'entrée	5
Contenu et structure	5
Présentation du contenu	5
Evaluation, tris et élimination, sort final	6
Accroissement	6
Mode de classement	6
Conditions d'accès et utilisation	6
Conditions d'accès	6
Conditions de reproduction	6
Langue	6
Caractéristiques matérielles	6
Sources complémentaires	6
Lieu de conservation des originaux	6
Lieu de conservation des copies	7
Sources complémentaires	7
Contrôle de la description	7
Notes de l'archiviste	7
Règles	7
Date	7

CORPS DU RÉPERTOIRE	8
Recherches	8
Étude de la population de l'île de Saint Barthélemy	8
Étude de la population de l'Île de la Désirade	9
Publications et rapport	9
ENSEIGNEMENTS	10
Diplôme d'étude approfondie de Génétique humaine	10
Gestion administrative et scientifique	10
Gestion des étudiants	11
Enquête ministérielle annuelle	11
<i>École doctorale La logique du vivant</i>	11
ANNEXE	13
Exposé des motifs	13
Composition du groupe	14
Pourquoi avoir choisi St Barthélemy ?	15
Travaux entrepris entre 1977 et 1980 :	16
I/ Évaluation de la pathologie héréditaire :	16
II/ Analyse et définition biologique de la population	17
III/ Étude de la pathologie acquise	18
VI/ Le système ABO	21
V/ Applications en Santé Publique	22
TABLE DES MATIÈRES	25

